

VU Research Portal

Intelligent ontwerpen

Smit, T.H.

2012

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Smit, T. H. (2012). *Intelligent ontwerpen*. Eigen uitgave.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



Intelligent Ontwerpen

Prof.dr.ir. Theodoor H. Smit

*Oratie uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
hoogleraar Translationele Regeneratieve Geneeskunde
aan de Vrije Universiteit en het VU medisch centrum
Amsterdam, 8 november 2012*

Mijnheer de rector, dames en heren,

“Stel dat ik tijdens een wandeling op de hei mijn voet zou stoten tegen een steen, en stel dat mij gevraagd werd hoe die daar terecht gekomen is. Ik zou kunnen zeggen dat die steen daar naar mijn beste weten altijd al gelegen had; het zou niet eens zo gemakkelijk zijn om dat antwoord te weerleggen. Maar als ik tijdens die wandeling een horloge zou hebben gevonden en men zou mij gevraagd hebben hoe dat daar terecht gekomen is, zou ik niet eens gedacht hebben aan het antwoord dat ik eerder gaf, namelijk dat het daar waarschijnlijk altijd al gelegen had.”

Met deze beroemde passage opende de Engelse theoloog William Paley in 1802 zijn verhandeling *Natural Theology*, een meesterlijk geschreven Godsbewijs, gebaseerd op de wonderlijke verschijningsvormen in de biologie. Paley onderscheidt in zijn betoog aan de ene kant natuurlijke objecten zoals stenen, en aan de andere kant voorwerpen die ontworpen en geproduceerd zijn, zoals horloges. Een steen heeft geen bepaalde vorm en op het eerste gezicht ook geen specifieke functie. De veertjes en radartjes in het horloge daarentegen zijn perfect op elkaar afgestemd en dienen samen een eenduidig doel: het aangeven van de tijd. Als wij dus een horloge op de hei zouden vinden, dan weten we dat het een maker gehad moet hebben, een ontwerper met de expliciete bedoeling om het ding te maken.

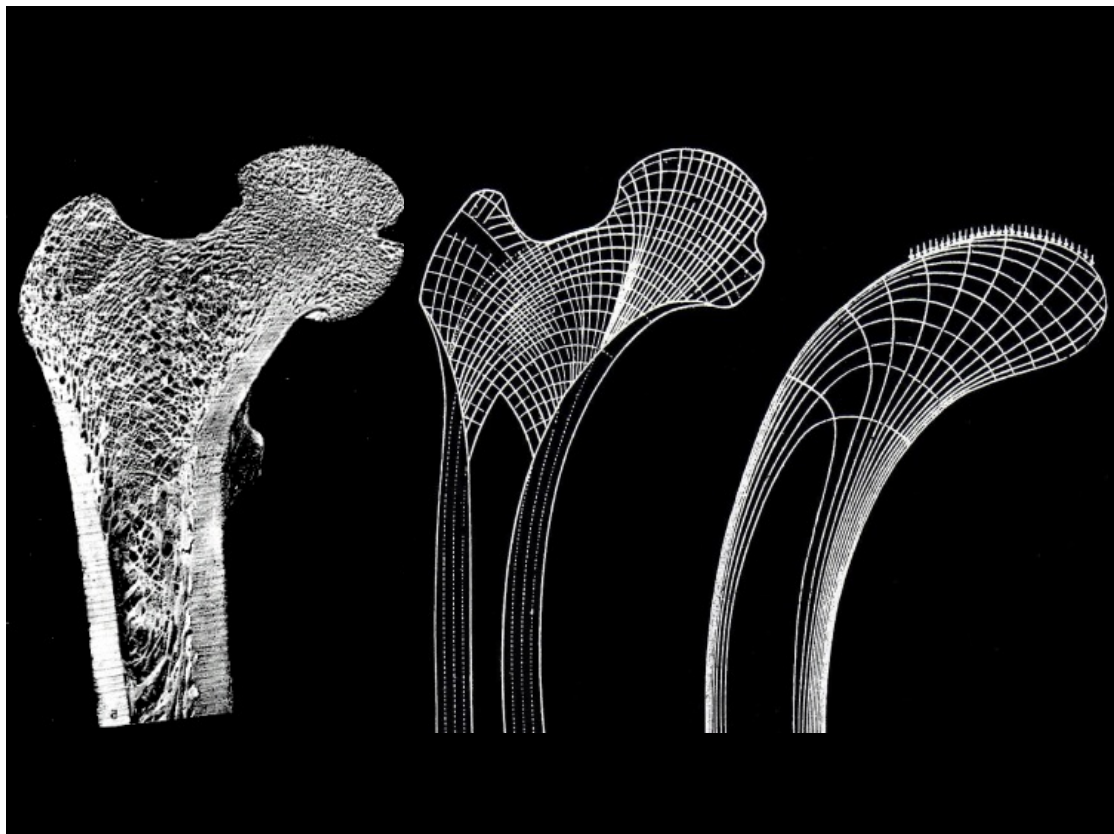
Het betoog van William Paley gaat natuurlijk niet over horloges; het gaat over ons. Wij mensen zijn oneindig veel complexer dan de dingen die wij maken. Elk weefsel, elk orgaan heeft een functie, met gespecialiseerde cellen en architectuur. Samen vormen ze een geheel dat de som de delen verre overstijgt. De hand, bijvoorbeeld, is een wonder van beweeglijkheid en fijne motoriek; het oog is een gevoelige lens met zelfregelend diafragma en een autofocus; de coördinatie tussen hand en oog, zoals tijdens het eten of tennis spelen, doen we zonder erbij na te denken. Het menselijk lichaam is zo complex en zo doelmatig, dat het niet voor te stellen is dat het per toeval is ontstaan. Paley concludeert dan ook dat planten en dieren, en bovenal de mens *“getuigen van de Almacht, de wijsheid en de goedheid van een Ontwerper”*.

Intelligent Design is een antwoord op de meest existentiële vraag van de mens: waar komen we vandaan? Tegenwoordig zijn de vragen een stuk praktischer van aard. De Regeneratieve Geneeskunde wil functionele, levende weefsels maken ter vervanging of herstel van beschadigde organen. Translationeel betekent dat we ook producten willen maken waarmee we patiënten kunnen behandelen; translatie gaat dus over innovatie. Hiermee is de titel van mijn leerstoel alvast verklaard en kan ik gaan uitleggen wat ik bedoel met *intelligent ontwerpen*.

In het vervolg zal duidelijk worden dat de translationele regeneratieve geneeskunde niet echt een vakgebied is, maar meer een netwerk van expertises. Iedere speler in het veld, de bioloog, de chirurg, de econoom, heeft een andere invalshoek, een andere motivatie, een andere taak. Als werktuigkundig ingenieur bekijk ik het veld vanuit van de mechanica. De centrale hypothese in mijn onderzoek is dat de bouw van planten, dieren en mensen niet zozeer bepaald wordt door genetica, maar vooral door mechanische krachten. Ik zal bepleiten

dat planten en dieren niet worden ontworpen, maar ontstaan door de wisselwerking van cellen met zichzelf en de omgeving. Er bestaat dus niet zoiets als een natuurlijk ontwerp: alle biologische vormen zijn het resultaat van zelforganisatie, mede gestuurd door mechanische krachten. De intelligentie zit dus niet in de ontwerper, maar in de interactie van cellen.

In 1866 hield de Zwitserse anatoom Hermann von Meyer een voordracht over de architectuur van botten. Aan de buitenkant ziet een bot, bijvoorbeeld het bovenbeen, er uit als een massieve, ietwat onregelmatig gevormde staaf. Botten zijn echter hol, met daarbinnen een ragfijne structuur van staafjes en plaatjes, die we trabekels noemen. Bij zoogdieren is de ruimte gevuld met beenmerg, waarin o.a. nieuwe bloedcellen gemaakt worden. Von Meyer liet zien dat de trabekels bij de uiteinden van het bot een regelmatige structuur vormen, met fraai gevormde bogen en orthogonale verstevigingen. Onder de toehoorders zat ook de beroemde ingenieur Culmann, de uitvinder van de statische grafica, een methode om spanningen in een belaste structuur te berekenen. Culmann merkte op dat de trabekels de lijnen van de hoofdspanningen volgen; de botbalkjes (maar ook het dichte bot) worden daardoor uitsluitend op trek en druk belast. Het valt wiskundig te bewijzen dat dit een optimaal gebruik van materiaal is: bot heeft dus een optimale lichtgewicht structuur en is daarmee uiterst functioneel.

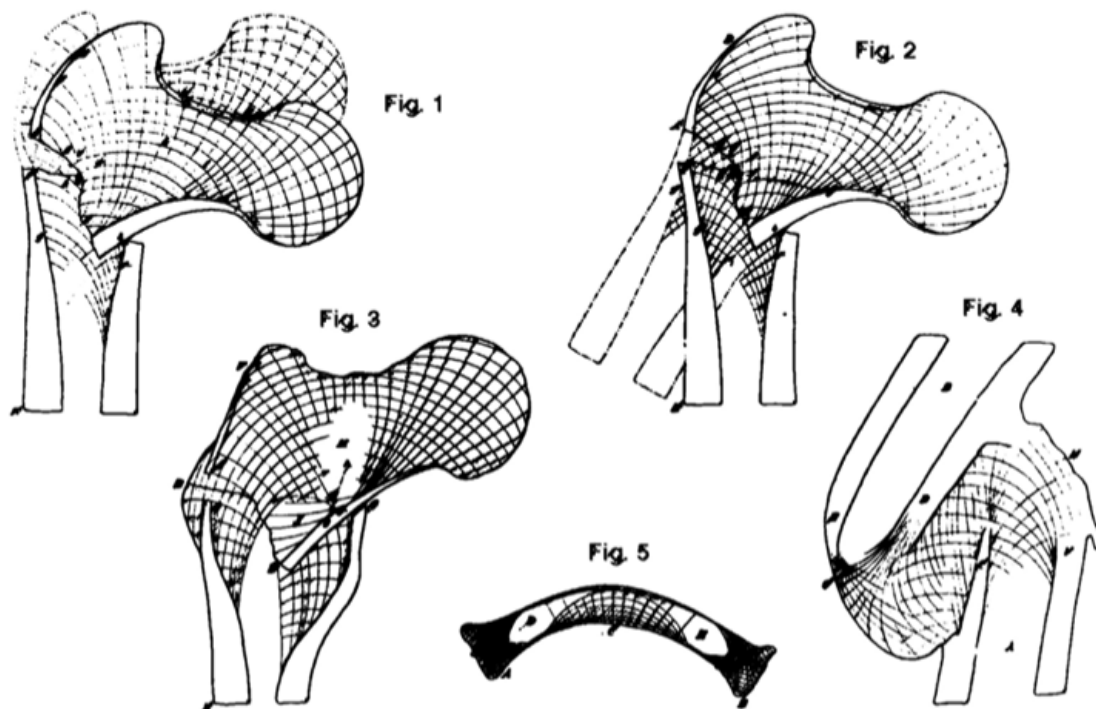


Hermann von Meyer, 1867

Dit paste natuurlijk goed in het idee van Intelligent Design, maar ook in het concept van Natuurlijke Selectie, de evolutietheorie die Darwin in 1858 had gepubliceerd. Soorten met te zwakke of te zware botten hebben een nadeel ten opzichte van soorten met lichtgewicht structuren en verliezen op den duur de

strijd. Dat een optimale botstructuur de evolutie overleeft valt dus wel te begrijpen. Maar Natuurlijke Selectie verklaart niet hoe die structuur nou ontstaat uit de specifieke activiteit van cellen. Hoe weten de botcellen nou waar ze de botbalkjes moeten plaatsen? Botbalkjes die bovendien veel groter zijn dan de cellen zelf.

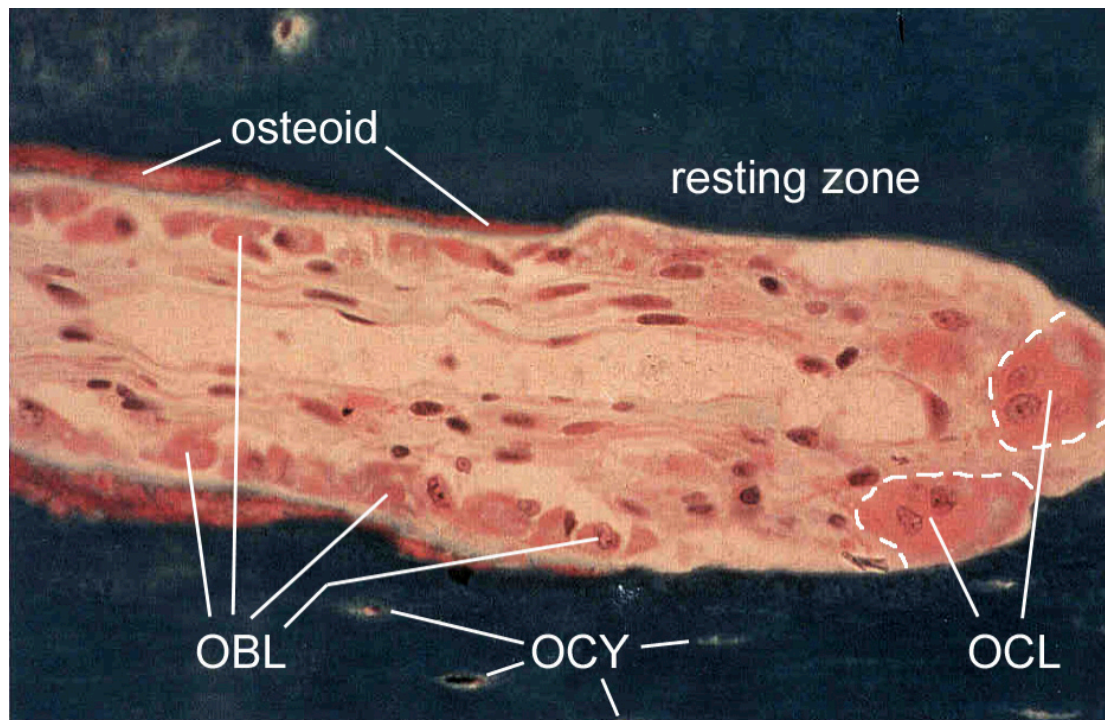
Het vraagstuk werd nog interessanter door een publicatie in 1870 van de hand van Julius Wolff, de eerste hoogleraar orthopedie aan de Charité in Berlijn. Wolff beschreef de interne botstructuren van verkeerd genezen fracturen en van patiënten met *rachitis*, de Engelse ziekte waarbij de botten onvoldoende mineraliseren en daardoor doorbuigen. Hij liet zien dat nieuwe mechanische condities leiden tot nieuwe botstructuren, en dat botten hun architectuur dus kunnen aanpassen aan de plaatselijke spanningen. Dit is de Wet van Wolff, die impliceert dat de botstructuur niet zozeer het resultaat is van Natuurlijke Selectie, maar van een actief proces van mechanische adaptatie.



Julius Wolff, 1870

Botombouw is een proces dat voortdurend plaatsvindt om de structuur te verbeteren en kleine scheurtjes te repareren. Zo wordt het hele skelet ongeveer elke zeven jaar vernieuwd. Op deze foto ziet u een uitvergroete doorsnede van een bovenbeen, waarin te zien is dat het compacte bot toch een beetje poreus is en eigenlijk bestaat uit cilindertjes, *osteonen* genoemd. Ze zijn ongeveer een kwart millimeter in doorsnede en lopen in de lengterichting van het bot. In het midden ziet u een kanaal waar bloedvaten en de zenuwen doorheen lopen, en daaromheen botcellen die via kleine uitlopers met het tunneltje verbonden zijn.

Osteonen zijn opvallende structuren en we weten grofweg hoe ze gemaakt worden; het gaat ongeveer hetzelfde als met de Noord-Zuidlijn. De tunnelboor wordt gevormd door grote cellen die het bot opeten, de *osteoclasten*. Daarachter



Bob Schenk, 1964

wordt de tunnelwand bekleed door *osteoblasten*, die collageen aanleggen dat vervolgens gemineraliseerd raakt. Eens in de zoveel tijd wordt een collega ingemetseld, maar die houdt contact met de buitenwereld via lange uitlopers. Dit zijn de *osteocyten* die rondom het kanaal liggen. Het is een mooi samenspel, letterlijk op de vierkante millimeter, van verschillende soorten botcellen. Maar hoe weten al die cellen nou wat ze moeten doen?

Omdat mechanica volgens Wolff de aanpassing van bot stuurt, maakten we een eenvoudig computermodel om de spanningen rond de tunnel te berekenen. We zien dan een spanningsdip vlak vóór de tunnel, precies waar osteoclasten aan het graven zijn. Osteoclasten breken dus bot af waar het niet belast wordt. Achter de tip zien we een spanningsconcentratie, precies op de plek waar osteoclasten weggejaagd worden en osteoblasten aangetrokken worden. Dankzij de afdeling orale celbiologie van de faculteit tandheelkunde weten we inmiddels dat osteocyten heel gevoelig zijn voor mechanische spanningen, en dat die signalen kunnen doorsturen naar osteoblasten en osteoclasten. Mechanisch gestimuleerde osteocyten maken bijvoorbeeld stikstofoxide, een molecuul waar osteoblasten op af komen maar waar osteoclasten van gruwen. Botcellen beslissen dus op basis van lokale informatie waar bot aangemaakt moet worden en waar afgebroken.

Op dezelfde manier groeit een scheef botbalkje uiteindelijk in de richting van de belasting. De lichtgewicht botstructuur ontstaat dus door een cellulair proces van zelf-organisatie. Een prachtig voorbeeld van *intelligent ontwerpen*.

Graag neem ik u mee naar de savanne. Hier staan opmerkelijke bouwsels met hoogtes tot wel zes meter. Deze torens worden gebouwd door termieten, sociale insecten met opmerkelijke strategieën. Omgerekend naar de menselijke maat is



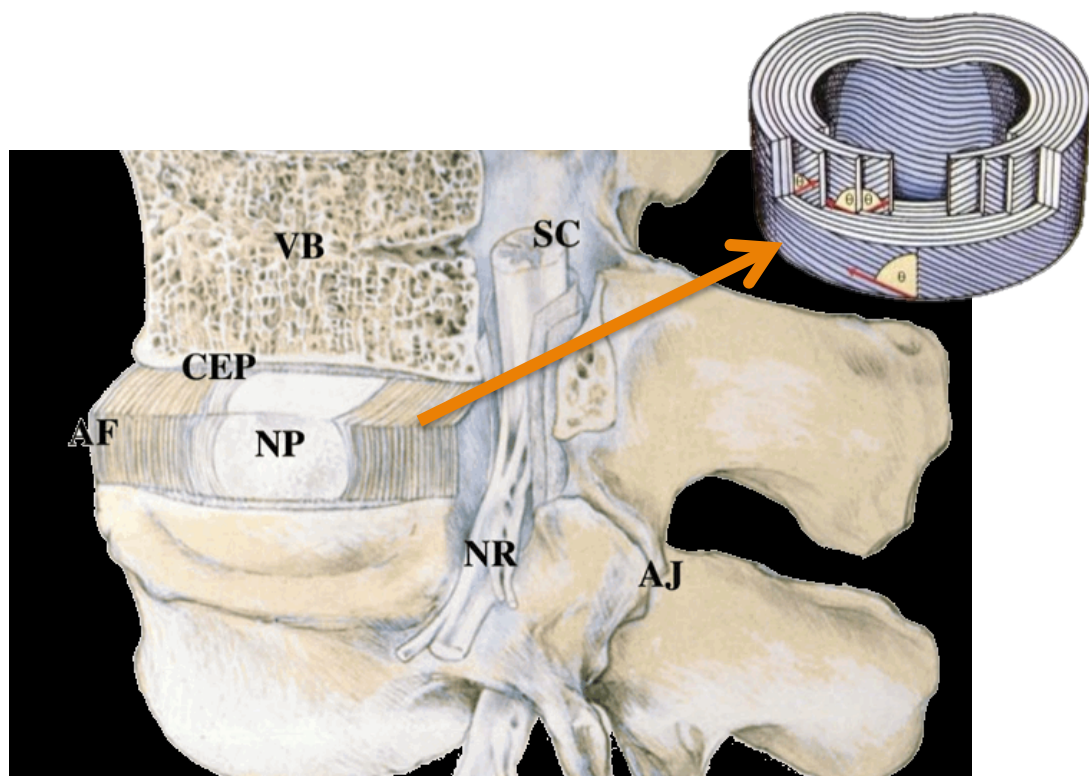
zes meter een gebouw van twee maal de *Burj Khalifa* in Dubai, zo'n 1600 meter. In een typische heuvel wonen 2-5 miljoen termieten, allemaal nakomelingen van één koningin, die tienduizenden eieren per dag legt. De termieten die daaruit komen worden bouwvakker, tuinier, verkenners, soldaat of kraamhulp. Binnen in de heuvel is de temperatuur tot op een halve graad constant, en de luchtvochtigheid schommelt tussen de 98-99 procent. Dit is opmerkelijk, want termietenheuvels staan op de open savanne, blootgesteld aan zon, wind en regen. Ongeveer 2 miljoen termieten consumeren samen ongeveer 1200 liter lucht per dag, maar het nest waarin zoveel termieten wonen heeft een inhoud van slechts 500 liter. Desalniettemin is het CO₂ gehalte in het nest nergens hoger dan 3%. Er is dus een efficiënt systeem van luchtverversing dat temperatuur en

luchtvochtigheid op peil houdt, beter nog dan wij mensen dat kunnen met al onze hoogwaardige techniek.

Een heuvel ontstaat uit het samenspel van miljoenen termieten, die ieder hun ding doen, generatie op generatie. Neem de bouwvakker, die nog het meeste lijkt op een Duitse toerist in Zandvoort. Hij graaft een kuil en legt het hoopje zand ernaast. Als ze alleen zijn is dit alles wat ze doen. Maar zodra hun aantal groter wordt gaan ze hun bergjes bij elkaar leggen en worden de kuilen groter. Termieten vermengen de uitgegraven grond met speeksel, waar feromonen in zitten. Deze lokstoffen hebben een beperkte reikwijdte, maar meerdere klontjes versterken elkaar zodat je ze van grotere afstand kunt ruiken. Zo worden hele muren en steden gebouwd. Het is goed voor te stellen hoe wind, warmte en regen invloed hebben op de verspreiding van de feromonen, en hoe termieten daarop hun activiteiten aanpassen. Complexe bouwwerken ontstaan dus door wisselwerking van termieten onderling en met hun omgeving. Daarbij mogen we aannemen dat geen van hen enig verstand heeft van klimaatregeling.

Laten we met dit in het achterhoofd eens kijken naar de wervelkolom, de karakteristieke structuur van de gewervelde dieren. We zien een regelmatige stapel van complex gevormde wervels, afgescheiden door flexibele schijven van kraakbeen die functioneren als elastische scharnieren. Vlak achter de wervels loopt het centrale zenuwkanaal, omgeven door de opeenvolgende in elkaar hakende wervelbogen die haar beschermen. De medische literatuur beschrijft de belangrijkste functies van de wervelkolom: het dragen van belasting, vooral van het hoofd, de armen en de dingen die we in onze handen hebben; verder het verschaffen van flexibiliteit, zodat we kunnen bukken, omkijken en lopen; en tenslotte het beschermen van het kwetsbare zenuwkanaal in al deze verschillende posities. Dit zijn geen functies waar de cellen enige weet van hebben, maar dat zal u inmiddels duidelijk zijn.

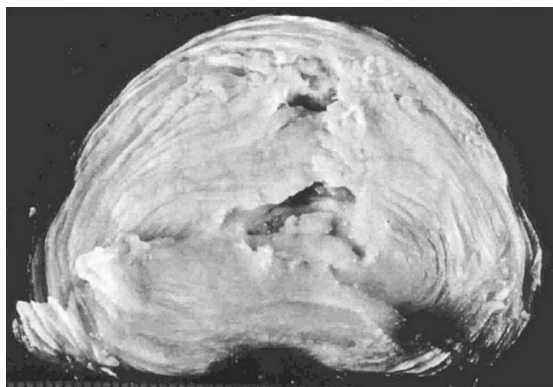
Ik concentreer me even op de tussenwervelschijf, een structuur die momenteel veel aandacht krijgt binnen de regeneratieve geneeskunde. Een kapotte tussenwervelschijf is namelijk de oorzaak van veel rugproblemen. De discus bestaat grofweg uit drie delen. In het midden zien we de Nucleus Pulposus, daaromheen de gelaagde structuur van de Annulus Fibrosus, en boven en onder de eindplaten, waarmee de tussenwervelschijf aan de wervels vast zit. De nucleus bestaat voor 80% uit water, gebonden aan elektrisch geladen moleculen. De aantrekkingskracht van deze moleculen is zo groot dat binnenin de onbelaste tussenwervelschijf –bijvoorbeeld als iemand in bed ligt- een druk ontstaat van 1-2 bar. Bij staan en lopen is dat ongeveer 10 bar en als ik een kratje bier optil meer dan 20 bar. Ter vergelijking: een opgepompte autoband heeft een druk van 2-3 bar. De nucleus moet dus stevig ingepakt zitten, maar toch flexibel blijven. Daarvoor zorgt de annulus fibrosus, die bestaat uit laagjes kruislings uitgelijnd collageen, stevig vastgebonden in de eindplaten.



Urban and Roberts, 2003

De tussenwervelschijf is een slimme constructie. Technisch gezien is het een elastisch scharnier, wat wil zeggen dat er geen langs elkaar glijdende delen in zitten zoals in de andere gewrichten van het skelet. De spanning in de discus wordt netjes verdeeld over de eindplaten en dus de aangrenzende wervels. Dit is ook zo als de wervelkolom een beetje gebogen is, want dan verplaatst de nucleus een beetje naar achteren. Het voordeel van de kruislings aangelegde vezels is verder dat vervorming van de tussenwervelschijf en dus ook de wervelkolom heel gemakkelijk gaat. In plaats van de vezeltjes op te rekken hoeven ze alleen maar een beetje te draaien. Dat kost weinig energie en het beschermt ook de vezels tegen overbelasting.

Ondanks de ingenieuze architectuur zien we dat de tussenwervelschijf in de loop der jaren degenereert. Dat begint met het verlies van water uit de nucleus. Op de MRI ziet dat er uit als een *black disc*, een tussenwervelschijf waarvan de nucleus geen signaal geeft. Op de röntgenfoto zie je een inzakking van de tussenwervelschijf, alsof je een zachte band hebt. Waar het waterverlies door veroorzaakt wordt, is geen consensus over. Ik denk dat door overbelasting kleine scheurtjes ontstaan in de eindplaten en de annulus fibrosus. Door die kleine scheurtjes wordt het volume van de nucleus groter en de druk lager. Dit heeft twee gevolgen. Ten eerste wordt nu de annulus fibrosus overbelast, alsof je met een zachte band rijdt. De cellen in de annulus maken litteken weefsel, waardoor die niet goed meer werkt. Ten tweede voelen de cellen in de nucleus minder druk, waardoor ze stoffen aanmaken die de omliggende matrix afbreken. Daardoor verdwijnen de waterbindende moleculen en dus ook het water, waardoor de druk nog lager wordt, etcetera. Dit leidt op den duur tot een totaal vernielde discus, alsof je kilometers bent doorgereden met een lekke band. Om deze analogie door te trekken: de welbekende hernia is een klapband, waarbij de nucleus in één klap door de annulus gedrukt wordt.



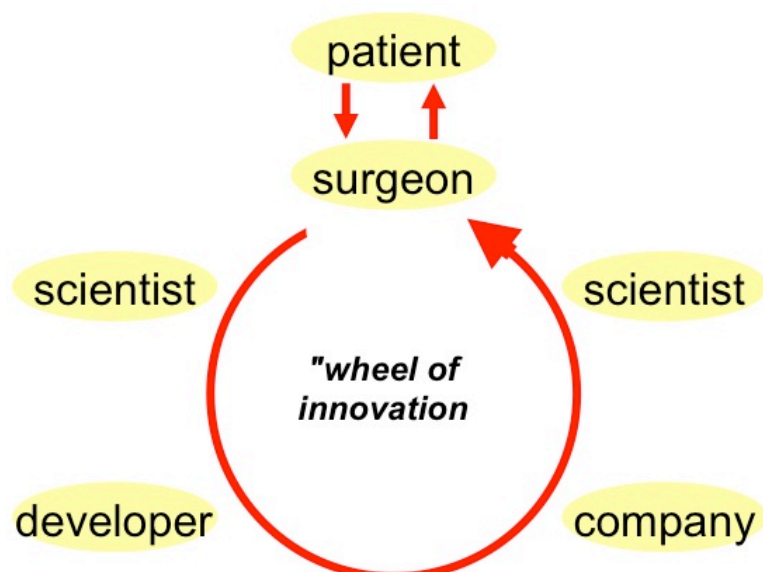
De schade van een hernia is enorm en valt net als een platgedrukte discus lastig te repareren. Als er een zenuw bekneld raakt, moet het segment opgekrikt en gestabiliseerd worden. Dat kan op verschillende manieren, maar sinds de jaren '90 is de *cage* populair, een open kooiconstructie die in plaats van de discus geplaatst wordt om de wervels op afstand te zetten en ruimte te maken voor de zenuwen.

Het implantaat is open zodat er bot tussendoor kan groeien en er een permanente verbinding ontstaat. Sinds de introductie van de *cage* op de markt zijn er wereldwijd miljoenen geplaatst, met overwegend positief resultaat. Op de langere termijn zien we echter probleemjes ontstaan, zoals slijtage van de implantaten en het vrijkomen van partikeltjes, inzakking van het implantaat in de wervel, of late afweerreacties door een infectie elders in het lichaam. Klinische evaluaties geven aan dat na 10 jaar ongeveer 20% van de patiënten opnieuw geopereerd moet worden. Dat is duur en heeft natuurlijk nare gevolgen voor de patiënten zelf.

Nu is die *cage* die op den duur ellende geeft alleen maar nodig voor de vroege stabilisatie van het segment; zodra de wervels aan elkaar zijn vastgegroeid kan het maar beter verdwijnen. Om die reden heeft de afdeling orthopedie zich eind

jaren '90 onder leiding van Paul Wuisman gestort op de ontwikkeling van een oplosbare cage: een implantaat van polymelkzuur dat na 6-9 maanden zijn sterkte verliest en uiteindelijk oplost tot CO₂ en water. Nadat we in een diermodel hadden aangetoond dat het in principe werkte, hebben we samen met een aantal industriële partners een implantaat ontwikkeld voor patiënten met problemen in de nek: de SolisRS. Hier zien we de plaatsing in de eerste patiënt, en een CT scan na vier maanden waarop we een geslaagde fusie zien. Nadien is het implantaat in deze patiënt zonder problemen opgelost. Door enkele vroege implantaatbreuken is de SolisRS helaas geen commercieel succes geworden, al zijn die problemen opgelost en zijn er in Europa nog enige duizenden geplaatst. Het was natuurlijk geen echte regeneratieve geneeskunde, want we maakten geen nieuwe tussenwervelschijf. Maar we lieten wel bot groeien daar waar we het wilden hebben, zonder een vreemd materiaal in de patiënt achter te laten. Ook leerden we belangrijke dingen over het faalgedrag van polymeren.

Het was ons eerste project in de translationele regeneratieve geneeskunde: van klinische probleemstelling via biomechanisch en dierexperimenteel onderzoek naar commercialisering, introductie in de kliniek, en de evaluatie daarvan. Als bijproduct ontwikkelden we een model voor dit proces dat we nog steeds als leidraad gebruiken: de innovatiecirkel. Als de chirurg een probleem constateert, wordt samen met basale wetenschappers en ingenieurs een concept ontwikkeld dat een oplossing zou kunnen bieden. Deze oplossing moet voldoen aan drie voorwaarden: er worden uitsluitend biodegradeerbare materialen gebruikt; de operatie moet in één keer worden uitgevoerd; en het moet betaalbare zorg opleveren. Dat lukt niet altijd, maar het geeft een helder denkraam voor het ontwerpproces. Na toetsing van mechanische sterkte en biologische tolerantie wordt het concept getest in een diermodel. Hiermee ontwikkelen we de chirurgische techniek en kunnen we zien of we ook daadwerkelijk het weefsel kunnen laten groeien dat we graag willen. Toen dit in orde bleek, konden we denken aan een medisch product. De definitie en ontwikkeling ervan gebeurde samen met de chirurgen, de fabrikant en de distributeur, in dit geval een spuitgieter en een orthopedische firma. Pas als het implantaat aan alle veiligheidseisen voldoet, kan het op de markt komen en door ziekenhuizen



gekocht worden. De cirkel is nog dan niet rond: de klinische resultaten moeten op korte en lange termijn geëvalueerd worden om te zien of het geheel aan de verwachtingen voldoet. Evaluaties zijn essentieel om de effectiviteit te beoordelen en voor de verdere ontwikkeling van technieken en behandelingen.

In 1962 haalde John Gurdon de celkern uit een darmcel van een kikker en stopte die in een lege eicel, waaruit vervolgens een volwassen kikker groeide. Hiermee werd aangetoond dat iedere cel alle informatie heeft die nodig is voor de bouw van een organisme. Omgekeerd kan een volwassen cel met slechts vier genen teruggebracht worden tot een pluripotente stamcel, dat wil zeggen een cel die zich tot alle celtypes kan ontwikkelen. Voor deze ontdekking kreeg de Japanner Yamanaka samen met eerdergenoemde John Gurdon de Nobelprijs voor Geneeskunde 2012. De les van deze ontdekkingen is inderdaad belangrijk: cellen in een organisme zijn in wezen identiek, ze verschillen alleen van elkaar door de toestand waarin ze zich toevallig bevinden. Als we dus een nieuw weefsel of orgaan willen maken, hoeven we dus “alleen maar” de cellen in de juiste omgeving te brengen. Daarvoor hebben we allereerst cellen nodig die in staat zijn zich om te vormen tot de juiste celtypen: stamcellen dus.

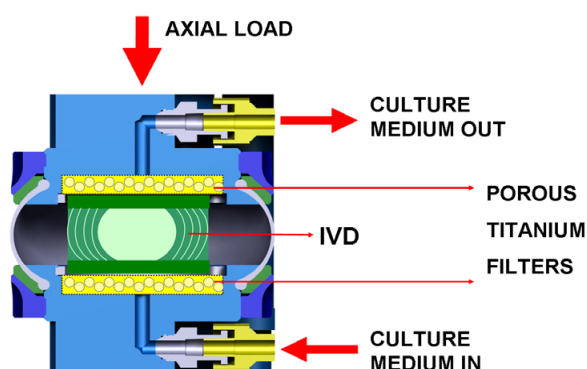
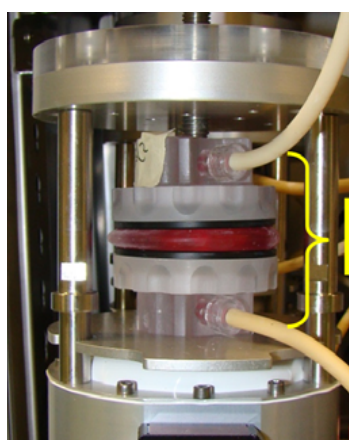
Stamcellen zijn niet alleen actief bij de bouw van het embryo, ze zijn ook de monteurs van weefsels en organen; ze komen uit de directe omgeving aangesneld om beschadigingen in het weefsel te herstellen. Elk weefsel blijkt een zeker percentage stamcellen te hebben dat hiervoor kan worden aangesproken. Het intrigerende is dat deze stamcellen zich ter plaatse ontwikkelen tot het celtype dat nodig is. Dat is uiterst belangrijke informatie voor de tissue engineer, maar dat proces wordt momenteel nog slecht begrepen. Een tipje van de sluier werd opgelicht door de Amerikaan Dennis Disher, die liet zien dat stamcellen gevoelig zijn voor mechanica. Uitgezaaid op een harde ondergrond ontwikkelen ze zich tot botcellen, en op zachte ondergrond tot spiercellen. Op nog zachtere ondergrond worden ze zelfs zenuwcellen. Kennelijk testen de stamcellen de stijfheid van het weefsel dat ze moeten repareren om zich vervolgens daaraan aan te passen. Misschien verklaart deze mechano-gevoeligheid ook waarom organismen mechanisch zo functioneel zijn.

Stamcellen liggen aan de basis van weefselherstel en worden daarom intensief bestudeerd. De bekendste en waarschijnlijk meest potentiële zijn die uit beenmerg. Deze kunnen omgezet worden tot ieder celtype, maar hun aantal is zeer beperkt en ze moeten in het laboratorium vermeerderd worden om klinisch bruikbare aantallen te krijgen. In 2001 werd ontdekt dat ook vetweefsel stamcellen bevat en wel in zulke grote hoeveelheden dat opkweken in een laboratorium niet nodig is; ze kunnen tijdens dezelfde operatie teruggeplaatst worden in de patiënt. Een belangrijk voordeel ten opzichte van stamcellen uit beenmerg is ook dat de meeste patiënten het helemaal niet bezwaarlijk vinden om een beetje vet in te leveren. Collega Marco Helder is sinds 2002 bezig deze methode geschikt te maken voor toepassing in de kliniek. Daartoe werd onder andere een tissue engineering laboratorium gebouwd tussen de operatiekamers van het VUmc. De eerste patiënten zijn inmiddels behandeld voor de opbouw van bot in de bovenkaak; de voorlopige resultaten zien er bemoedigend uit.

Ik neem u mee terug naar de wervelkolom. Een zwaar gedegenererde tussenwervelschijf is als een stuk gereden band en kan alleen maar behandeld worden met een wervelfusie. Dit is niet zo erg, want de beweging van één discus is niet zo groot en de pijn van de degeneratie is veel beperkender. Toch kun je je afvragen of je de band niet tijdig had moeten oppompen, of je degeneratie dus

niet eerder kunt waarnemen en dáár wat aan doen? Deze strategie wordt door veel groepen in de hele wereld bestudeerd, ook door ons. Daarbij richten we ons vooral op de technische problemen: wat spuiten we in de tussenwervelschijf, alleen een gel of ook cellen? Welke cellen, kraakbeencellen of stamcellen? Kunnen we de aanmaak van matrix afbrekende stoffen afstoppen met bepaalde stoffen? En maken we de tussenwervelschijf niet extra lek door er met een naald in te prikken? Vanuit de mechano-biologie bestaat de vraag welke fysische eigenschappen een gel moet hebben om stamcellen aan te zetten tot de aanmaak van nieuwe matrix. En welke druk moet daarvoor in de nucleus heersen?

In de afgelopen jaren bleek dat we deze vragen niet kunnen beantwoorden door cellen in een schaalte te leggen en er *drugs* aan toe te voegen. Cellen zijn niet alleen gevoelig voor de stijfheid van de ondergrond, maar ook voor de zuurgraad, het zuurstofgehalte, de mechanische belasting en niet in de laatste plaats: de derde dimensie. Cellen gedragen zich in een drie-dimensionale omgeving anders dan in een plat vlak, zoals een kwal een andere vorm heeft in zee of op het strand. In feite zijn er zoveel factoren die een rol spelen bij het gedrag van cellen dat een experiment een schaalte ons niet zoveel verder brengt. Experimenteren doen we dus bij voorkeur in een echte tussenwervelschijf, want daar heersen de relevante chemische en fysische condities. Het beste model is een groot proefdier zoals de geit, die grote tussenwervelschijven heeft en een belasting vergelijkbaar met die van de mens. Maar grote proefdieren zijn duur en het is niet prettig ze op te offeren voor onderzoek. Bovendien zijn de fysiologische omstandigheden in een proefdier wel realistisch, maar lastig te controleren.

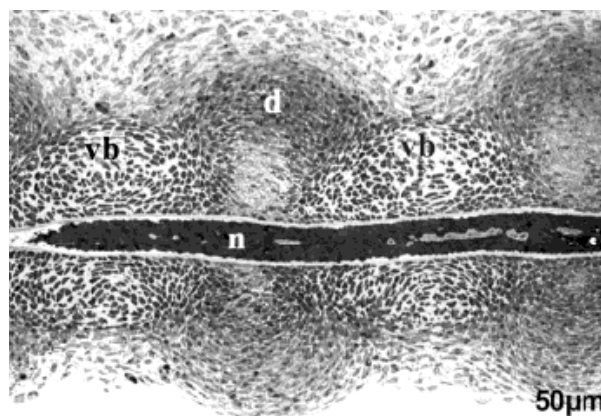


Met dank aan K.P. Paul, VUmc 2011

Om die reden gebruiken wij bioreactoren, waarin de omstandigheden van een orgaan of weefsel in het laboratorium wordt nagebootst. Samen met de instrumentmakerij van de afdeling fysica en medische technologie hebben wij de afgelopen jaren een bioreactor gebouwd waarmee wij de fysiologie van een tussenwervelschijf kunnen nabootsen. De tussenwervelschijven worden in een kamertje geplaatst met vloeistoffen die de lichaamssappen nabootsen. Elke discus kan onderworpen worden aan een mechanisch regime met dag- en nachtritme. Zo vonden we dat de cellen in de tussenwervelschijf het beste in leven blijven door een gematigde dynamische belasting. Bij minder belasting gaan cellen dood en bij meer belasting ook. Met deze bioreactor gaan we de komende jaren verder onderzoeken hoe we de gedegenereerde tussenwervelschijf moeten behandelen.

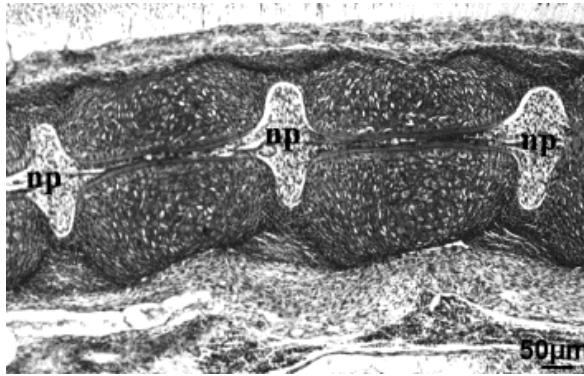
We zagen al dat niet alleen de ongeorganiseerde nucleus degenereert, maar ook de omliggende annulus fibrosus, zeg maar de buitenband. Het heeft natuurlijk weinig zin een lekke band op te pompen en de afgelopen jaren zijn we ons er steeds meer bewust van geworden dat we ook de annulus moeten repareren. Dat is gemakkelijker gezegd dan gedaan, want de annulus is een zeer complexe, drie-dimensionale structuur van gelaagde, kruislings uitgelijnde collageenvezels. Hoewel een dergelijke structuur in het lichaam veel voorkomt (ook de bloedvaten en hier in het netvlies van het oog, bijvoorbeeld) weten we niet hoe die structuur nou eigenlijk tot stand komt. Om dergelijke vragen te beantwoorden, bestuderen we de ontwikkelingsbiologie. De meeste weefsels en organen worden al in een vroeg stadium aangelegd en als we de omstandigheden begrijpen waaronder dat gebeurt, kunnen we die misschien nabootsen bij onze pogingen nieuwe weefsels en organen te maken.

Vorig jaar zijn we een studie gestart naar de ontwikkeling van de wervelkolom, en met name de rol van de mechanica daarin. Twee vragen staan daarin centraal: hoe komt het dat we zo'n mooie afwisseling van bot en kraakbeen hebben, en waar komt de complexe structuur van de annulus vandaan? Die afwisseling van bot en kraakbeen is opmerkelijk, want de cellen die bot en kraakbeen aanmaken hebben dezelfde oorsprong maar de twee weefsels verschillen als dag en nacht. Kraakbeen heeft bijvoorbeeld geen bloedvoorziening en ook geen zenuwen, terwijl bot gemineraliseerd is. Inmiddels hebben we sterke aanwijzingen dat actieve contractie van cellen daar een belangrijke rol in speelt. Mechanische krachten lijken ook essentieel bij de segmentatie van de wervelkolom; hier leidt een verschil in groei van weefsels tot interne spanningen die aanleiding geven tot periodieke fracturen, vergelijkbaar met opgedroogde verf.



Hayes and Ralphs, 1998

De kruislingse structuur van de annulus en andere weefsels lijkt ook gebaseerd op een mechanisch principe. Een sterke aanwijzing daarvoor is dat deze architectuur op slag ontstaat als er binnen een membraan een grote druk ontstaat. De omliggende cellen en matrix worden opgeblazen als een ballon en richten zich naar de lokale hoofdspanningen, zoals we dat eerder gezien hebben bij het trabeculaire bot. Hier ziet u bijvoorbeeld een heel vroeg stadium van de wervelkolom, net voordat de tussenwervelschijf gevormd wordt. In het midden loopt de chorda, de eerste axiale structuur in de embryo en in feite ook de oudste axiale structuur in de evolutie. Rondom de chorda zitten verdichtingen van de cellen die de toekomstige wervels gaan vormen en daartussen de regio's die de tussenwervelschijven gaan worden.

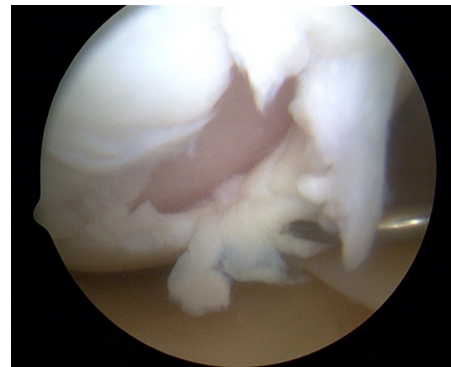


Hayes and Ralphs, 1998

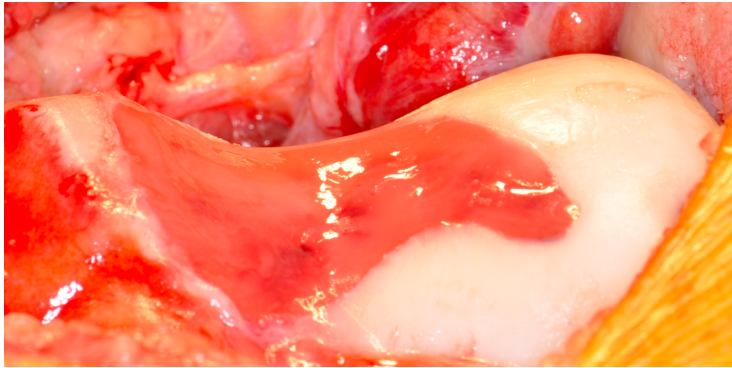
Een dag later blijken de condensaties enorm gezwollen en daarbij de chorda af te knijpen, alsof je een lange ballon met je handen dichtknijpt. De inhoud van de chorda kan alleen maar uitwijken in de tussengelegen gebieden en vormen daarbij de toekomstige nucleus. Rondom die schijf zien we dat cellen het kruislingse verband aannemen, precies in de richting zoals we die met mechanica kunnen berekenen. Dit gebeurt allemaal op microscopische schaal, want een embryo is dan pas enkele centimeters groot; kunnen we dat ook voor de patiënt van de toekomst? Ik hoop er in de komende jaren antwoord op te kunnen geven.

Dames en heren, *intelligent ontwerpen*, het maken van functionele weefsels en organen voor patiënten, is een formidabele uitdaging. Veel basale en praktische vragen staan nog open. Ondertussen zitten er patiënten in de wachtkamers die niet geholpen kunnen worden, jonge mensen met arthrose bijvoorbeeld. Arthrose is een gat in het gewrichtskraakbeen dat ontstaat door overbelasting, meestal lichamelijke arbeid of sport. De patiënt voelt geen pijn want het kraakbeen bevat geen zenuwen; als hij naar de dokter gaat is het al te laat, met defecten tot wel 20 cm². Jonge patiënten komen niet in aanmerking voor een prothese want die heeft een beperkte levensduur en is niet goed bestand tegen de mechanische belastingen die in deze groep te verwachten zijn. *Micro-fracturing*, een methode om kraakbeenherstel te stimuleren, is niet effectief bij defecten groter dan 4 cm². Deze patiënten hebben hun hoop gevestigd op de experimentele chirurgie.

Gekneusd kraakbeen moet worden verwijderd, zoals rot hout in een kozijn. Om stamcellen toegang te geven tot het defect worden kleine gaatjes geboord in het onderliggende bot. Dan kan het biomateriaal aangebracht worden, dat op den duur vervangen wordt door nieuw kraakbeenweefsel. Aan welke eisen moet dit materiaal voldoen? Het moet natuurlijk biologisch veilig zijn en ook biologisch afbreekbaar, al weten we niet precies na hoeveel tijd. Het moet sterk genoeg zijn om de gewrichtsbelasting te dragen, maar het moet ook de vervorming toestaan waarbij stamcellen kraakbeencellen worden en nieuwe matrix maken. Andere parameters zijn de samenstelling van het weefsel, de porositeit, zuurgraad, zuurstofspanning, groeifactoren,



enzovoort, enzovoort. Moeten we cellen inzaaien om kraakbeen aan te maken of vertrouwen we op de cellen die uit het beenmerg komen? Als we cellen uitzaaien, gebruiken we dan kraakbeencellen of stamcellen, of een combinatie ervan? Hoeveel cellen per mm³? Hoe maken we het biomateriaal vast, hoe zorgen we voor een goede aansluiting met het gezonde kraakbeen? Hoe glad moet het oppervlak zijn? Mag na de operatie het gewricht vol belast worden, of moeten de krachten langzaam opgebouwd worden?



Met dank aan Dr. R. Benink

Vragen, vragen, vragen. Binnen onderzoeksinstituut MOVE gaan wij samen met de afdeling revalidatie onderzoeken welke belastingregimes leiden tot arthrose en welke belastingregimes bevorderlijk zijn voor de regeneratie van kraakbeen. We zullen bioreactoren bouwen waarin de belastingen en bewegingen van de knie worden gesimuleerd. Daarin kunnen we behandelstrategieën testen met biomaterialen en cellen die voor dit doel ontwikkeld zijn. Uitgangspunt voor deze studies zal zijn een zachte fibrinegel gevuld met opgekweekte cellen van de patiënt zelf. Hiermee zijn veelbelovende resultaten bereikt in enkele duizenden patiënten, maar het is nogal omslachtig en er staan nog vele vragen open. Samen met onderzoeksinstituut EMGO gaan we ook kijken naar de kosteneffectiviteit van de behandeling. Een medisch register is essentieel om een beeld te krijgen van veiligheid, effectiviteit en efficiëntie; alleen zo kunnen we verder innoveren.

Onder druk van de Europese autoriteiten worden de eisen ten aanzien van veiligheid en effectiviteit steeds scherper. Op het eerste gezicht lijkt dat een goede ontwikkeling, want zo worden problemen ná marktintroductie, zoals onlangs met de metaal-op-metaal prothese, voorkómen. Het verscherpte eisenpakket heeft echter ook een keerzijde: de kosten van marktintroductie van nieuwe implantaten en therapieën worden fors hoger, waardoor investeringen onaantrekkelijker worden en innovatie stagneert. Bij enkele complicaties wordt snel de stekker eruit getrokken, terwijl we juist daar het meeste van leren. Meer risico bij investeringen leidt ook tot hogere kosten van de behandelingen zelf, en uiteindelijk van de totale zorgkosten. Dit is een ongewenste ontwikkeling.



Nieuwe implantaten en behandelingen hebben tot doel de patiëntenzorg te verbeteren, maar ook doelmatiger te maken. Bij medische innovatie gaat het dus niet alleen om veiligheid en effectiviteit, maar ook om efficiëntie. Om die reden is valorisatie –de economische implementatie van wetenschappelijke kennis- sinds enkele jaren een wettelijke taak van de universiteiten. Dat lijkt een goede ontwikkeling, want elke nieuwe techniek moet verder ontwikkeld, geproduceerd en gedistribueerd worden om daadwerkelijk een bijdrage te leveren aan de patiëntenzorg. Het vermeerderen van kennis, het creëren van economische waarde en het verbeteren van de kwaliteit van leven gaan dus hand in hand, dat is de grondgedachte van de kenniseconomie.

Op deze win-win-win situatie valt echter wel een en ander af te dingen. Durfinvesteerdere en speculerende aandeelhouders hebben namelijk een heel ander doel dan het vermeerderen van kennis en het verbeteren van patiëntenzorg, te weten het verhogen van de aandelenwaarde of het zekerstellen van een mooie exit. Publiek betaalde kennis wordt via patenten of royalties te gelde gemaakt, maar als een product eenmaal op de markt is betalen we als samenleving een veelvoud van die kosten terug; dat is het principe van onze kapitaalmarkt. Behandelingen van tienduizenden euro's per patiënt zijn echter ethische dilemma's en worden terecht in de media aan de kaak gesteld. Een tweede schadelijk effect is dat kleinere ziektes en aandoeningen onaantrekkelijk zijn voor een investeerder, zoals onlangs duidelijk werd bij de discussie over de ziekte van Pompe. De samenleving mag, nee: moet zich afvragen of het dergelijke keuzes wil overlaten aan de markt, of dat wij als gemeenschap andere prioriteiten en verantwoordelijkheden hebben.



Een derde probleem van het huidige systeem van marktwerking in de zorg is dat geen van de betrokken partijen – zorgleverancier, industrie, zorgverzekeraar en patiënt- baat heeft bij de beperking ervan. In de autobranche is prijs een kwaliteit die de klant, de autokoper, meeneemt in zijn beslissingen. In de zorg is die prikkel van de patiënt weggenomen door de zorgverzekeraar, die op zijn beurt baat heeft bij een grotere omzet, want ook zij zijn beursgenoteerd. Ook ziekenhuizen en industrie

worden meer afgerekend op kwantiteit dan op kwaliteit; groeiende zorgkosten zijn het logische gevolg. Regeneratieve geneeskunde houdt niet op bij de wetenschap, valorisatie is essentieel om de resultaten bij de patiënt te brengen. Samen met groepen uit de faculteiten wijsbegeerte, sociale wetenschappen en economie wil ik graag op zoek naar een valorisatiemodel dat stuurt op kwaliteit, niet primair op economische groei. De termietenheuvel, waarin eigendom en winst geen rol spelen, lijkt daarbij een interessante metafoor.

Dames en heren, ik heb het al gezegd: translationele regeneratieve geneeskunde is geen vakgebied maar een netwerk van expertises: klinici, onderzoekers, ingenieurs, economen, zakenmensen, regelgevers, en meer. Interactie tussen deze partners is van groot belang en het is om die reden dat de VU campus een aantrekkelijke locatie is. Het is al vaak gezegd: samenwerking ontstaat bij de koffieautomaat door de interactie van individuele onderzoekers. Zelf-organisatie dus, zoals we zagen bij botremodellering en de termietenheuvel. Het doel van de translationele regeneratieve geneeskunde is de verbetering van zorg en kwaliteit van leven van de patiënten die ons bij het VUmc toevertrouwd zijn. Het doel is dus niet het maken van winst, een hoge citatie index of de top in de Shanghai ranglijst van universiteiten. Een termietenheuvel strijdt niet met andere termietenheuvels: zo is ook voor VUmc de primaire taak de zorg voor de patiënt.



M.C. Escher: Salamanders

De conclusie zal u inmiddels duidelijk zijn: translationele regeneratieve geneeskunde moet niet ontworpen worden, het moet ontstaan, en het ontstaat door de interactie van individuen, afdelingen, faculteiten en instituten. We willen niet weer een nieuw instituut in het leven roepen dat nieuwe muurtjes en nieuwe wedijver creëert. We willen juist de muurtjes afbreken en interactie bevorderen in de wijze waarop men elkaar kan vinden. Uit naam van velen mag ik hier aankondigen de oprichting van een Centrum voor Translationele Regeneratieve Geneeskunde, het CTRM. Het CTRM heeft slechts één doel: het bevorderen van de interactie tussen alle relevante expertises en afdelingen op de VU campus. Als eerste activiteit organiseert het CTRM in januari 2013 een symposium over translationele regeneratieve geneeskunde. Laat het de start zijn van een mooie vorm van zelf-organisatie.

Dankwoord

Mijnheer de rector, dames en heren, ik ben een bevoorrecht mens. Ik ben geboren in een land met ongekende welvaart in een tijd van ongekende vrede. Dit lijken vanzelfsprekende waarden, maar mijn ouders, mijn kinderen en collegae uit andere landen weten dat het ook anders kan.

Ik dank het college van bestuur van de Vrije Universiteit en de Raad van Bestuur van het Vrije Universiteit medisch centrum voor het in mij gestelde vertrouwen.

Ik zal mij met overgave inzetten voor de ontwikkeling van de translationele regeneratieve geneeskunde, in al haar facetten.

Op weg naar de positie die ik nu bekleden mag ben ik mensen tegengekomen die hun hand naar mij hebben uitgestoken, om mij op weg te helpen in de richting waarin ik wilde gaan. Zij leerden mij dingen waarvan ik hoop dat ik ze door kan geven.

Prof. Erich Schneider heeft mij als pas afgestudeerde werktuigbouwer de kans gegeven mij te verdiepen in de biomechanica, eerst als fellow in Bern, daarna als promovendus in Hamburg. Van hem leerde ik oog te hebben voor jonge onderzoekers, hen ruimte te bieden hun weg te gaan en hen daarin te stimuleren.

Het is aan wijlen Paul Wuisman te danken dat ik in het VU medisch centrum terecht ben gekomen. Als pasbenoemde hoogleraar orthopedie zocht hij een biomechanicus met een achtergrond in bot en de wervelkolom en net op dat moment kwam ik op bezoek bij de celbiologie. Het is mogelijk dat toeval bestaat, waarschijnlijk herkende hij gewoon de kans die zich voordeed, zoals hij dat wel vaker deed. Paul was binnen het VUmc de pionier op het gebied van de regeneratieve geneeskunde, ver voordat het woord zelfs maar was uitgevonden. Helaas mocht hij de doorbraak van zijn visie niet meer meemaken. Wij eren en herdenken hem met de organisatie van de Wuisman-lezing die jaarlijks uitgesproken zal worden op het symposium van het Centrum voor Translationele Regeneratieve Geneeskunde, te beginnen in januari 2013.

Hooggeleerde mevrouw Burger, hooggeleerde mevrouw Klein Nulend, hooggeleerde heer Everts, beste Els, Jenneke en Vincent, jullie afdeling vormt het fundament onder mijn onderzoek. Orale Celbiologie voelt als een tweede thuis. Jullie ondersteunden vanaf het allereerste begin mijn interesse in de mechano-biologie. Ik kan me niet meer voorstellen dat ik biologie ooit saai heb gevonden.

Hooggeleerde heer van Royen, beste Barend, zonder jou had ik hier niet gestaan. Toen ik enkele jaren geleden bij stormachtig weer binnen het VUmc overboord sloeg, heb jij geen moment geaarzeld om mij bij jou aan boord te trekken. Door de innovatiecirkel zijn wij tot elkaar veroordeeld om de translationele regeneratieve geneeskunde een succes te maken. Ik hoop op vele spannende en vruchtbare jaren.

Hooggeleerde heer de Haan, beste Arnold, als directeur heb jij mij binnen onderzoeksinstituut MOVE getrokken en daarbij ruimte gemaakt voor de regeneratieve geneeskunde. Jouw inzet om de verschillende expertises tot een eenheid te maken strekt tot voorbeeld.

Zeergeleerde heer Helder, beste Marco, binnen de afdeling orthopedie vormen wij samen zowat een instituut voor translationele regeneratieve geneeskunde. Yin en Yang zijn er niets bij. Jouw inzet en deskundigheid zijn een baken voor alle activiteiten die we uitzetten. Het is prettig zo'n kompas in de buurt te hebben.

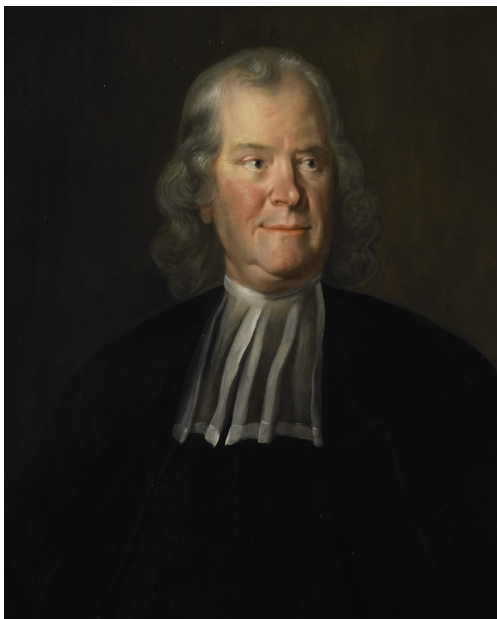
Geachte collegae van de VU campus, jullie zijn met teveel om op te noemen. De termietenheuvel groeit door de expertise en inzet van allen. Laten we samen zo hoog worden als de Burj Khalifa.

Promovendi en studenten van allerlei disciplines, het klinkt als een cliché, maar het meeste leer ik van jullie. Kies voor de expertise die bij je past, ga ervoor, en leer van wat anderen doen. Het is geweldig te zien hoe jullie de synergie creëren die nodig is voor de geneeskunde van de 21^e eeuw.

Lieve papa en mama, lieve ma, het mooiste aan deze dag is dat jullie er bij zijn. Een goed begin is maar half werk, maar half werk daar houden we niet zo van. Deze dag is een mooie mijlpaal, op weg naar de dag van morgen. Dankjewel voor jullie liefde en belangstelling.

Lieve Klaartje, van jou hoef ik je vanaf deze plek niet zo nodig toe te spreken. Dat zal ik dan ook niet doen. Op de kop af 25 jaar verkering, dat zegt eigenlijk alles en dat is minstens zo goed een reden voor een feestje.

Lieve Luis, Flor en Cristopher, mijn spreekbeurt is bijna afgelopen. Veel te lang natuurlijk en alles voorgelezen, dat is zeker geen voldoende. Jullie weten nu wat ik ongeveer doe hier in Amsterdam: iets met kwallen en termieten. Papa zijn is veel leuker, ik denk eigenlijk wel het leukste wat er is.



Herman Boerhaave, door Cornelis Troost

Mijnheer de rector, dames en heren, regelmatig wordt mij gevraagd wat ik als ingenieur in een ziekenhuis te zoeken heb. Ik hoop dat het afgelopen half uur daar enig licht op geworpen heeft. Mocht ik u niet hebben kunnen overtuigen, dan voel ik mij nochtans gesterkt door de grote Boerhaave, die zijn oratie van 1703 in zijn geheel besteedde aan *Het Nut van de Mechanische Methode in de Geneeskunde*. We moesten die traditie maar weer in ere herstellen.

Ik heb gezegd.

Referenties en bronvermeldingen bij de figuren

Titelpagina: Matt Kennedy, 2009. <http://mattkennedysmind.blogspot.nl>.

Von Meyer (1867): Die Architektur der Spongiosa. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.* **34**: 615-628

Wolff J (1870): Über die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie für klinische Medizin (Virchow's Archiv)* **50**: 389-453

Schenk RM (1964): Goldner kleuring van een tunnelende osteon in corticaal bot. Histologische opname geschonken door Bob Schenk.

Urban and Roberts (2003): Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2003 **5**:120, doi:10.1186/ar629

Hayes, A.J., Benjamin, M., and Ralphs, J.R. (1999): Role of actin stress fibres in the development of the intervertebral disc: cytoskeletal control of extracellular matrix assembly. *Dev. Dyn.*, **215**, 179-189

De overige afbeeldingen zijn van onbekende bron (internet, Wikipedia)